

# Coste-efectividad de la adición de acarbosa al tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 en España

Carme Piñol<sup>a</sup> / Stephane Roze<sup>b</sup> / William Valentine<sup>b</sup> / Thomas Evers<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Química Farmacéutica Bayer, S. A., Barcelona, España; <sup>b</sup>CORE-Center for Outcomes Research, Basilea, Suiza;

<sup>c</sup>Bayer Healthcare AG, Wuppertal, Alemania.

(Cost-effectiveness of the addition of acarbose to the treatment of patients with type-2 diabetes in Spain)

## Resumen

**Objetivos:** Evaluar el coste-efectividad de la adición de acarbosa al tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en España.

**Métodos:** Se utilizó el CORE Diabetes Model (modelo de simulación informática publicado y validado) para proyectar a largo plazo los resultados clínicos y de costes de la DM2. Las probabilidades de transición y los riesgos se obtuvieron de distintas publicaciones. Los efectos del tratamiento y las características basales de la cohorte se obtuvieron de un metaanálisis. Los costes directos se extrajeron de diversas publicaciones y se proyectaron a lo largo de la vida de los pacientes bajo la perspectiva del Sistema Nacional de Salud de España. Los costes y beneficios fueron descontados en un 3% anual. Se realizaron análisis de sensibilidad.

**Resultados:** El tratamiento con acarbosa se asoció con mejoras en la esperanza de vida (0,23 años) y en los años de vida ajustados por calidad (AVAC) (0,21 años). Los costes directos fueron en promedio, por paciente, de 468 € más caros con acarbosa que con placebo. La razón de coste-efectividad incremental fue de 2.002 €/año de vida ganado y de 2.199 €/AVAC ganado. La curva de aceptabilidad mostró que con una disponibilidad a pagar de 20.000 €, generalmente aceptada como muy buen valor monetario, el tratamiento con acarbosa se asoció con una probabilidad del 93,5% de ser coste-efectiva.

**Conclusiones:** Este estudio económico a largo plazo mostró que la adición de acarbosa al tratamiento de pacientes con DM2 produjo mejoras en la esperanza de vida y en los AVAC de estos pacientes.

**Palabras clave:** Coste efectividad. Diabetes tipo 2. Acarbose. Años de vida ajustados por calidad.

## Abstract

**Objectives:** To assess the cost-effectiveness of the addition of acarbose to existing treatment in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) in Spain.

**Methods:** The CORE Diabetes Model (a published and validated computer simulation model) was used to project long-term clinical and cost outcomes in DM2. Transition probabilities and risk adjustments were derived from published sources. Treatment effects and baseline cohort characteristics were based on a meta-analysis. Direct costs were retrieved from published sources and projected over patient lifetimes from the perspective of the Spanish National Health Service. Costs and clinical benefits were discounted at 3% per year. Sensitivity analyses were performed.

**Results:** Acarbose treatment was associated with improved life expectancy (0.23 years) and quality-adjusted life years (QALY) (0.21 years). Direct costs were on average € 468 per patient more expensive with acarbose than with placebo. The incremental cost-effectiveness ratios were € 2,002 per life year gained and € 2,199 per QALY gained. An acceptability curve showed that with a willingness to pay € 20,000, which is generally accepted to represent very good value for money, acarbose treatment was associated with a 93.5% probability of being cost-effective.

**Conclusions:** This long-term economic study showed that the addition of acarbose to existing therapy for DM2 was associated with improvements in life expectancy and QALYs in these patients.

**Key words:** Cost-effectiveness. Type 2 diabetes. Acarbose. Quality-adjusted life years.

**Correspondencia:** Carme Piñol.  
Unidad de Farmacoeconomía y Relaciones Institucionales.  
Departamento de Investigación y Desarrollo.  
Química Farmacéutica Bayer, S. A.  
Pau Claris, 196. 08037 Barcelona. España.  
Correo electrónico: carmen.pinol.cp@bayer.es

**Recibido:** 13 de enero de 2006.

**Aceptado:** 22 de mayo de 2006.

## Introducción

La diabetes es uno de los mayores desafíos a los que se enfrenta la medicina moderna y representa una enorme carga clínica y económica para los servicios de salud. Entre los años 2000 y 2030, la prevalencia mundial de diabetes se prevé que aumente de 171 a 366 millones de pacientes; los mayores cambios se producirán en los países en vías de de-

sarrollo<sup>1</sup>. Alrededor del 90% de estos casos serán de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Entre los 8 países europeos más grandes, España ocupa el segundo lugar en la prevalencia de DM2 después de Alemania<sup>2</sup>.

La diabetes representa un coste muy importante para el sistema de salud actual y futuro. Los datos del estudio CODE-2 (cuyo año base de los costes es 1999) indicaron que el coste anual promedio de un paciente con DM2 en España era de 1.305, 883 y 2.133 €, respectivamente, para los pacientes sin complicaciones y con complicaciones microvasculares y macrovasculares<sup>3</sup>.

La adición de acarbosa al tratamiento de los pacientes con diabetes supondría una reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>)<sup>4</sup>, que es un indicador indirecto de gran número de beneficios clínicos a largo plazo, tal como ha quedado demostrado en diversos estudios<sup>5,6</sup>.

En una búsqueda bibliográfica realizada en la base de datos PubMed, en julio de 2005, no se halló ningún estudio de coste-efectividad realizado con antidiabéticos orales en España.

El objetivo del presente análisis fue evaluar el coste-efectividad de la adición de acarbosa al tratamiento de pacientes con DM2. Para ello, se utilizó un modelo publicado y validado para la DM2 que proyectó los resultados a largo plazo tanto clínicos como de costes relacionados con el tratamiento con acarbosa, basándose en los datos clínicos de acarbosa extraídos de un metaanálisis<sup>7</sup>.

## Métodos

### *Descripción del modelo*

Para este estudio se utilizó el CORE Diabetes Model<sup>8,9</sup>. El modelo se basa en una serie de submodelos que simulan las complicaciones mayores de la diabetes (angina, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, ictus, neuropatía, pie diabético, nefropatía, cataratas, edema macular, retinopatía, hipoglucemia, cetoacidosis y acidosis láctica) y uno que simula mortalidad no específica. Cada submodelo es un modelo de Markov que utiliza una simulación de Monte Carlo que permite la interacción entre los submodelos; con ello se consigue observar la relación entre el desarrollo y la progresión de múltiples complicaciones en cada individuo<sup>8</sup>.

Los ajustes de la HbA<sub>1c</sub> para el riesgo de desarrollo de las complicaciones de la DM2 se extrajeron del estudio UKPDS<sup>10,11</sup>.

El CORE Diabetes Model se validó previamente (validación de segundo orden o interna) frente a los estudios epidemiológicos y clínicos de los cuales se extrajeron los datos para construir el modelo, y también

(validación de tercer orden o externa) frente a estudios epidemiológicos o clínicos publicados que no se usaron para obtener los datos sobre las probabilidades de transición del CORE Diabetes Model<sup>9</sup>.

### *Efectos de la intervención*

Los datos clínicos para el modelo se obtuvieron de un metaanálisis<sup>7</sup> realizado sobre los eventos cardiovasculares de 7 estudios a doble ciego, controlados con placebo y a largo plazo con acarbosa en pacientes con DM2. El metaanálisis<sup>7</sup> mostró que el tratamiento con acarbosa se asoció con una reducción significativa del riesgo de aparición de cualquier evento cardiovascular del 31% en comparación con placebo ( $p = 0,0017$ ). Además, el tratamiento con acarbosa produjo una reducción del riesgo de aparición de insuficiencia cardíaca congestiva del 42% ( $p = 0,0067$ ) y una reducción del riesgo de infarto de miocardio del 68% ( $p = 0,0047$ ). Los autores concluyeron que los resultados de este metaanálisis<sup>7</sup>, junto con los del estudio STOP-NIDDM<sup>12</sup>, muestran que la reducción de la hiperglucemia posprandial con acarbosa pudo asociarse con una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares. También apoya esta hipótesis el hecho de que la hiperglucemia posprandial es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Para los datos basales del modelo, se definió una cohorte teórica con un perfil demográfico, unos factores de riesgo y unas complicaciones previas como los de la población descrita en el metaanálisis<sup>7</sup> (tabla 1). Además, se realizaron análisis por subgrupos: acarbosa más dieta frente a dieta, acarbosa más sulfonilureas frente a sulfonilureas y acarbosa frente a placebo en sujetos con historia de enfermedades cardiovasculares. Las características demográficas de las diferentes cohortes también se extrajeron del mismo metaanálisis<sup>7</sup>; los datos demográficos y los factores de riesgo fueron ligeramente diferentes, aunque se asumió que las complicaciones cardiovasculares basales eran las mismas que las del caso base.

Para el caso base, los efectos de las intervenciones con acarbosa y placebo también se extrajeron del metaanálisis<sup>7</sup>, utilizando el modelo para simular progresión basado en el nivel de HbA<sub>1c</sub>, en lugar del de glucemia posprandial (tabla 2). En la simulación, los efectos de los tratamientos se aplicaron según los incrementos o reducciones mostrados en la tabla 2 para los valores basales de cada parámetro. Por ejemplo, con la HbA<sub>1c</sub> en el tratamiento con acarbosa, una reducción del 0,563% se aplicó a la media basal del 8,5%. Se asumió que los cambios a largo plazo de la HbA<sub>1c</sub> seguían el mismo patrón hallado en los pacientes del estudio UKPDS, con un incremento anual de la HbA<sub>1c</sub> de aproximadamente un 0,15% al año, independientemente

**Tabla 1. Perfil demográfico, factores de riesgo y complicaciones basales para el caso base**

| Característica   | Valor* |
|--|--------|
| <b>Datos demográficos</b>  |        |
| Edad (años)  | 61     |
| Duración de la diabetes (años)   | 7      |
| Proporción de hombres (%)  | 58     |
| <b>Factores de riesgo</b>  |        |
| HbA <sub>1c</sub> (%)  | 8,50   |
| Presión arterial sistólica (mmHg)  | 138    |
| Colesterol total (mg/dl)   | 226,5  |
| cHDL (mg/dl)   | 43,70  |
| cLDL (mg/dl)   | 147,76 |
| Triglicéridos (mg/dl)  | 213,30 |
| Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )                             | 28,64  |
| <b>Complicaciones cardiovasculares previas (porcentaje de pacientes)</b> |        |
| Infarto de miocardio   | 6,56   |
| Angor  | 6,20   |
| Enfermedad vascular periférica   | 5,46   |
| Insuficiencia cardíaca congestiva  | 4,86   |

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada.

\*Todos los valores se obtuvieron del metaanálisis<sup>7</sup>.

**Tabla 2. Efectividades de la acarbosa y el placebo utilizadas en el caso base, extraídas del metaanálisis<sup>7</sup>**

| Efecto                                       | Acarbosa | Placebo |
|--|----------|---------|
| HbA <sub>1c</sub> (%)                        | -0,563   | 0,01    |
| Presión arterial sistólica (mmHg)            | -2,689   | -0,682  |
| Colesterol total (mg/dl)                     | -3,717   | -2,055  |
| cLDL (mg/dl)                                 | -3,596   | -5,224  |
| cHDL (mg/dl)                                 | 0,837    | 1,724   |
| Triglicéridos (mg/dl)                        | -20,396  | 3,762   |
| Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) | -0,395   | -0,277  |

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada.

del tipo de tratamiento<sup>5</sup>. Se asumió una tolerabilidad igual para los dos regímenes de tratamiento, con una probabilidad anual de hipoglucemias mayores del 3% para ambos grupos de tratamiento<sup>5</sup>.

Para los análisis de los 3 subgrupos, que mostraron diferentes efectos de las intervenciones, se utilizaron también los datos del metaanálisis<sup>7</sup>.

#### Perspectiva y costes

Se tuvo en cuenta la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) de España. Todos los costes se ajustaron a euros de 2004. Los costes de los tratamientos de las complicaciones asociadas a la diabe-

tes se extrajeron de múltiples publicaciones (tabla 3). Los costes de la acarbosa fueron de 252 €/año con una dosis diaria de 300 mg (Glucobay<sup>®</sup> 100 mg, 100 comprimidos: 23,04 €, IVA incluido). Se tuvo en cuenta un copago por parte de los pacientes del 10% hasta que alcanzaban la edad de 65 años. Por tanto, el coste anual del reembolso de acarbosa 300 mg/día para los pacientes con menos de 65 años de edad fue de 227 €. En el análisis de sensibilidad utilizando una dosis de acarbosa de 200 mg/día, el coste fue de 151 €/año.

El horizonte temporal fue superior a 35 años (toda la vida de los pacientes), con la intención de que los pacientes pudieran desarrollar todas las complicaciones relevantes del modelo.

En el caso base, tanto los costes como los beneficios fueron descontados con una tasa del 3% anual.

#### Simulaciones

##### Caso base

Se utilizó una simulación de Monte Carlo de segundo orden que se aplicó sobre 1.000 muestras, cada una de 1.000 pacientes, a lo largo del modelo. Los costes y las efectividades incrementales de las simulaciones de Monte Carlo se usaron para obtener un diagrama de dispersión, que permitió generar una curva de aceptabilidad para estimar la probabilidad de que el tratamiento con acarbosa fuera coste-efectivo por encima del umbral del rango de la disponibilidad a pagar (DAP).

##### Análisis de los subgrupos

Además del análisis del caso base, que utilizó toda la población de pacientes del metaanálisis<sup>7</sup>, se realizaron análisis de los 3 subgrupos mencionados anteriormente.

##### Análisis de sensibilidad

Para investigar el impacto de las principales variables y del entorno del modelo sobre los resultados clínicos y los costes, el análisis de sensibilidad se realizó modificando las siguientes variables en la simulación de Monte Carlo:

- Tasas de descuento anuales sobre los costes y los efectos clínicos entre el 0 y el 6%.
- Efecto del tratamiento con acarbosa sobre la HbA<sub>1c</sub>: de no efecto a la reducción de la HbA<sub>1c</sub> del caso base.
- Efecto del tratamiento con acarbosa sobre otros factores de riesgo: de no efecto al 50% por encima de los valores del caso base.
- Horizonte temporal entre 5 y 35 años.
- Coste de las complicaciones ± 20%.
- Valores de las utilidades ± 20%.

Tabla 3. Costes directos de las intervenciones en España (euros de 2004)

| Variable   | Coste (€) | Comentarios                       | Referencia bibliográfica |
|--|-----------|-----------------------------------|--------------------------|
| Costes anuales de manejo                                       |           |                                   |                          |
| Estatinas  | 189       | Simvastatina, 20 mg/día           | (13)                     |
| Ácido acetilsalicílico   | 22        | 100 mg/día                        | (14)                     |
| IECA   | 110       | Captopril, 25 mg/día              | (15)                     |
| Cribado de microalbuminuria                                    | 11        | 3/año                             | (16)                     |
| Cribado de GRP   | 11        | 3/año                             | (16)                     |
| Revisión oftalmológica   | 61        |                                   | (17)                     |
| Revisión de los pies (mensual)                                 | 11        | Consulta con el médico de familia | (16)                     |
| Complicaciones cardiovasculares                                |           |                                   |                          |
| Infarto de miocardio, primer año                               | 19.277    |                                   | (18)                     |
| Infarto de miocardio, segundo año y posteriores                | 776       |                                   | (18)                     |
| Angor, primer año  | 2.207     |                                   | (19)                     |
| Angor, segundo año y posteriores                               | 923       |                                   | (20)                     |
| ICC, primer año  | 4.968     |                                   | (21)                     |
| ICC, segundo año y posteriores                                 | 4.968     |                                   | (21)                     |
| Ictus, primer año  | 4.638     |                                   | (14)                     |
| Ictus, segundo año y posteriores                               | 1.722     |                                   | (14)                     |
| Ictus, muerte en los primeros 30 días                          | 3.201     |                                   | (14)                     |
| Enfermedad vascular periférica                                 | 2.008     |                                   | (22)                     |
| Complicaciones renales   |           |                                   |                          |
| Hemodiálisis   | 31.233    |                                   | (23)                     |
| Díalisis peritoneal  | 32.706    |                                   | (23)                     |
| Trasplante, primer año   | 28.370    |                                   | (24)                     |
| Trasplante, segundo año y posteriores                          | 8.336     |                                   | (24)                     |
| Eventos agudos   |           |                                   |                          |
| Hipoglucemias  | 338       | Necesitaron intervención médica   | (25)                     |
| Cetoacidosis/acidosis láctica                                  | 997       |                                   | (26,27)                  |
| Enfermedades oculares  |           |                                   |                          |
| Tratamiento con láser  | 177       |                                   | (17)                     |
| Intervención de cataratas                                      | 1.041     |                                   | (28)                     |
| Costes anuales del seguimiento de la intervención de cataratas | 915       |                                   | (29)                     |
| Neuropatía, pie diabético                                      |           |                                   |                          |
| Neuropatía   | 2.531     |                                   | (28)                     |
| Amputación   | 5.225     |                                   | (22)                     |
| Prótesis   | 2.480     |                                   | (19,30)                  |
| Tratamiento de la gangrena                                     | 5.611     |                                   | (28)                     |

GRP: *gastric-releasing peptides*; IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

- Dosis diaria de acarbosa de 200 mg.
- Sin copago antes de la jubilación de los pacientes.

## Resultados

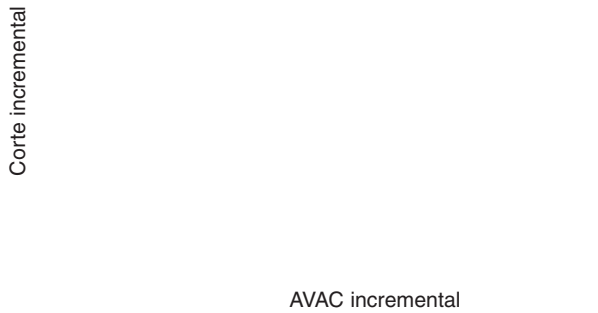
### Caso base

Los resultados de la simulación de Monte Carlo de segundo orden están resumidos en la tabla 4. El tratamiento con acarbosa se asoció con mejoras en la esperanza de vida (0,23 años) y en los años de vida ajustados por calidad (AVAC) (0,21 años), pero fue en

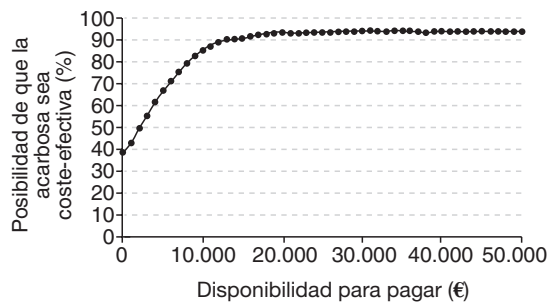
promedio marginalmente más caro que el tratamiento con placebo (468 €). Esto representa una razón de coste-efectividad incremental (RCEI) de 2.002 €/años de vida ganados (AVG) y de 2.199 €/AVAC ganados.

Se realizó un diagrama de dispersión de los costes y efectividades incrementales de las 1.000 muestras de la simulación de Monte Carlo (fig. 1). Al usar estos datos para generar una curva de aceptabilidad se observó que con una DAP de 50.000 €/AVAC ganados, generalmente aceptada como un buen valor monetario, el tratamiento con acarbosa se asoció con una probabilidad del 94% de ser coste-efectivo (fig. 2). Para una DAP entre 10.000 € y 20.000 €/AVAC ganados, la probabilidad fue del 85 y el 93,5%, respectivamente.

**Figura 1. Diagrama de dispersión para el caso base (costes incrementales frente a años de vida ajustados por calidad [AVAC] incrementales).**



**Figura 2. Curva de aceptabilidad para el caso base.**



*Análisis de los subgrupos*

Subgrupo tratado con acarbosa más dieta en comparación con dieta

La simulación de Monte Carlo para este subgrupo se asoció con mejoras de 0,20 años en la esperanza de vida y en los AVAC (tabla 4). La media de los costes directos de los pacientes a lo largo de toda su vida fue ligeramente superior (857 €) en el grupo con acarbosa más dieta (24.833 €) respecto al grupo con dieta (23.976 €). Estos valores produjeron una RCEI de 4.257 €/AVG y de 4.274 €/AVAC ganados.

Subgrupo tratado con acarbosa más sulfonilureas en comparación con sulfonilureas solas

La esperanza de vida fue 0,25 años superior en el grupo con acarbosa más sulfonilureas en comparación con sulfonilureas. De forma similar, hubo una mejora de 0,21 años en los AVAC asociados al tratamiento con acarbosa. Los costes medios a lo largo de la vida del paciente fueron 509 € superiores con acarbosa más

sulfonilureas que con sólo sulfonilureas, produciendo una RCEI de 2.018 €/AVG y de 2.381 €/AVAC ganados (tabla 4).

Subgrupo con historia de enfermedades cardiovasculares

La esperanza de vida fue 0,29 años superior en el grupo tratado con acarbosa respecto al grupo tratado con placebo. De forma similar, se observó una mejora de 0,25 años en los AVAC asociados con el tratamiento con acarbosa. Los costes medios a lo largo de la vida de los pacientes fueron 206 € superiores en el grupo con acarbosa en comparación con placebo, produciendo una RCEI de 698 €/AVG y de 809 €/AVAC ganados (tabla 4).

*Análisis de sensibilidad*

Se realizaron múltiples análisis para identificar los resultados clínicos y de costes clave para el modelo. Los análisis de las tasas de descuento no produjeron diferencias sustanciales en el coste-efectividad en comparación con el caso base. El mejor predictor del modelo en términos de coste-efectividad fue el efecto clínico de la acarbosa sobre los valores de HbA<sub>1c</sub>. Cuando la simulación se realizó asumiendo que no se producía una reducción en los valores de HbA<sub>1c</sub> asociados al tratamiento con acarbosa respecto a placebo, la RCEI alcanzó los 299.681/AVG y los 182.956 €/AVAC ganados. La variación del efecto clínico de la acarbosa sobre los otros factores de riesgo tuvo un impacto pequeño sobre el coste-efectividad. Las variaciones en el horizonte temporal mostraron que la RCEI iba disminuyendo de 15.510 €/AVAC a los 5 años, a 4.990 €/AVAC después de 10 años y a 1.266 €/AVAC a los 20 años.

Al reducir los costes de las complicaciones en el modelo en un 20% se incrementó la RCEI para acarbosa en comparación con placebo, que pasó a valores de 3.568 €/AVG y a 3.919 €/AVAC ganados. Al incrementar los costes de las complicaciones disminuyó la diferencia de costes a 102 €, que produjo una RCEI de 479 €/AVAC. Las variaciones en los valores de las utilidades usados en el modelo de ± 20% tuvieron un impacto pequeño sobre los resultados.

Cuando se asumió que no había copago para acarbosa, la RCEI alcanzó los 2.375 €/AVG y los 2.609 €/AVAC. Pero cuando el coste de la terapia con acarbosa se calculó a partir de una dosis diaria de 200 mg (en lugar de los 300 mg del caso base), los costes totales para los pacientes del grupo tratado con acarbosa fueron inferiores en comparación con placebo (-298 €). En este caso, la asociación de acarbosa fue, por tanto, dominante comparada con la terapia estándar.

Tabla 4. Resultados del análisis de coste-efectividad para el caso base y para los 3 subgrupos

|  | Esperanza de vida (años) | AVAC (años) | Costes (€) | RCEI basado en la esperanza de vida (€/AVG) | RCEI basado en AVAC (€/AVAC) |
|--|--------------------------|-------------|------------|---|------------------------------|
| Caso base  |                          |             |            |   |                              |
| Acarbosa   | 8,73                     | 5,99        | 29.305     |   |                              |
| Placebo  | 8,50                     | 5,78        | 28.837     | 2.002                                       | 2.199                        |
| Diferencia   | 0,23                     | 0,21        | 468        |   |                              |
| Subgrupo tratado con acarbosa más dieta en comparación con dieta                 |                          |             |            |   |                              |
| Acarbosa   | 8,65                     | 6,05        | 24.833     |   |                              |
| Placebo  | 8,45                     | 5,85        | 23.976     | 4.257                                       | 4.274                        |
| Diferencia   | 0,20                     | 0,20        | 857        |   |                              |
| Subgrupo tratado con acarbosa más sulfonilureas en comparación con sulfonilureas |                          |             |            |   |                              |
| Acarbosa   | 8,57                     | 5,63        | 32.112     |   |                              |
| Placebo  | 8,32                     | 5,42        | 31.603     | 2.018                                       | 2.381                        |
| Diferencia   | 0,25                     | 0,21        | 509        |   |                              |
| Subgrupo con historia de enfermedades cardiovasculares                           |                          |             |            |   |                              |
| Acarbosa   | 7,89                     | 5,34        | 28.092     |   |                              |
| Placebo  | 7,60                     | 5,09        | 27.886     | 698   | 809                          |
| Diferencia   | 0,29                     | 0,25        | 206        |   |                              |

AVAC: años de vida ajustados por calidad; AVG: años de vida ganados; RCEI: razón coste-efectividad incremental.

## Discusión

Este estudio económico sobre la adición de acarbosa al tratamiento de pacientes con DM2, realizado a lo largo de la vida de los pacientes, se asoció con mejoras en la esperanza de vida y los AVAC, y representa un excelente valor monetario con una RCEI de 2.199 €/AVAC ganados en comparación con placebo. Los análisis de los subgrupos revelaron hallazgos comparables en el subgrupo con acarbosa más dieta frente a dieta (RCEI de 4.274 €/AVAC ganados) y en el subgrupo de acarbosa más sulfonilureas frente a sulfonilureas (RCEI de 2.381 €/AVAC ganados). El mejor valor monetario se halló en el subgrupo de pacientes con historia de enfermedades cardiovasculares con una RCEI de 809 €/AVAC ganados frente a placebo. Los análisis de sensibilidad mostraron que la variable más importante en el análisis era el efecto clínico del tratamiento con acarbosa sobre los valores de la HbA<sub>1c</sub>. Cuando se asumió que no había reducción en la HbA<sub>1c</sub> con el tratamiento con acarbosa en comparación con placebo, la RCEI alcanzó los 299.881 €/AVAC ganados.

Los análisis de sensibilidad sobre el horizonte temporal produjeron algunos hallazgos interesantes. La adición de acarbosa al tratamiento de pacientes con DM2 fue aumentando su coste-efectividad al ampliar el horizonte temporal desde los 5 años (15.510 €/AVAC ganados) a los 10 años (4.990 €/AVAC ganados) y hasta los 20 años cuando se convierte en el más bajo en comparación con placebo (234 €/AVAC). Sin embargo, al aumentar el horizonte temporal más allá de 35 años

(caso base), el tratamiento con acarbosa de nuevo es más caro que con placebo, aunque continúa siendo coste-efectivo según los estándares actuales (2.199 €/AVAC ganados). Este efecto se debe probablemente a la supervivencia, dado que los pacientes que recibieron acarbosa vivieron más tiempo que los que recibieron placebo, y por ello acumularon más costes. A los 35 años, el valor de los AVAC es 0,03 años superior al que tenían a los 20 años, y los pacientes de la simulación que produjeron este incremento vivieron más de 20 años, con una edad media basal de 61 años. Estos pacientes son probablemente los que acumulan los mayores costes debido a su avanzada edad. El impacto de estos pacientes en los costes globales es el que produce que el grupo tratado con acarbosa sea marginalmente más caro que el grupo tratado con placebo en un horizonte temporal de 35 años.

Una búsqueda bibliográfica de los estudios de intervención en diabetes de coste-efectividad publicados entre 2002 y 2004 reveló un total de 35 intervenciones en 19 publicaciones. De estas intervenciones, 5 fueron dominantes (ahorros en vida y coste), 8 presentaron una RCEI inferior a 10.000 €/AVG, 18 presentaron una RCEI inferior a 20.000 €/AVG, y sólo 2 hallaron una RCEI superior a 50.000 €/AVG. Sin embargo, debe mencionarse que puede haber un sesgo de publicación que influya sobre esta visión general de los hallazgos y destaque predominantemente los estudios que muestren ahorros de costes o intervenciones coste-efectivas (RCEI inferior a 50.000 €/AVG). El umbral usual para un buen valor monetario se halla generalmente alrededor de los 50.000 €/AVG en los países occidentales. Sin embargo, en el

presente estudio la acarbosa está incluso lejos de los 20.000 €/AVG considerados algunas veces por las autoridades como el límite superior para un buen valor monetario. La Organización Mundial de la Salud, además, recomienda que las intervenciones con una RCEI menor a 3 veces el producto interior bruto (PIB) per cápita se puedan considerar coste-efectivas. En España, este umbral se hallaría alrededor de los 60.000 €/AVAC ganados<sup>31,32</sup>. Las intervenciones que cuestan menos que el PIB per cápita ( $1 \times \text{PIB}$ ) se consideran muy coste-efectivas y serían las situadas por debajo de aproximadamente 20.000 €/AVAC ganados.

En la figura 1 se observa que muchos de los puntos del diagrama de dispersión se hallan en el cuadrante superior derecho (más efectivo y más costoso) en línea con la proyección del caso base, con un RCEI de 2.199 € por AVAC ganado. Cierta número de puntos del diagrama de dispersión se halla en el cuadrante inferior derecho, que implica que la acarbosa es dominante (más efectiva y menos costosa). En conjunto, parece pues que la variabilidad mayor se da en los costes incrementales y que la variabilidad en las efectividades incrementales es bastante menor.

Este estudio tuvo algunas limitaciones. Se asumió que la diferencia en la HbA<sub>1c</sub> entre los 2 grupos de tratamiento observada en el metaanálisis<sup>7</sup> se mantenía a lo largo de toda la vida de los pacientes, una práctica común en los modelos económicos de diabetes. Si esta diferencia permaneció o no a lo largo de la vida de los pacientes sólo podría observarse a través de un ensayo clínico a largo plazo o mediante estudios epidemiológicos de seguimiento. En el presente estudio no se tuvieron en cuenta los cambios en el tratamiento debidos a eventos adversos o a incrementos en la glucemia, lo cual puede haber subestimado los costes de la medicación en curso en ambos grupos de tratamiento.

Sin embargo, el tratamiento con acarbosa es bien tolerado y el metaanálisis<sup>7</sup> indicó que los eventos adversos ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos de tratamiento. Por tanto, cualquier error debido a estas asunciones se produjo de forma sistemática en ambos grupos en este análisis, y tuvo un impacto pequeño en los valores incrementales reportados. Además, la mejora del control glucémico (menos hiperglucemias) asociada a la acarbosa implica una menor necesidad de cambio a terapias más caras, como las combinaciones triples. Por ello, la omisión de este efecto podría provocar un posible sesgo que iría en contra del tratamiento con acarbosa. El estudio presenta los resultados de los costes desde la perspectiva del SNS. No se incluyeron los costes no médicos, como los de productividad o de transporte, por lo que es probable que se subestimen los costes desde una perspectiva social. El menor rango de complicaciones asociado con el tratamiento con acarbosa conduciría intuitivamente a pensar en mejoras en las pérdidas de productividad

y en otros costes indirectos, lo que sugiere que el presente análisis probablemente estaría subestimando algunos beneficios en costes bajo una perspectiva social.

En conclusión, este estudio económico a largo plazo mostró que la adición de acarbosa al tratamiento de pacientes con DM2 produjo mejoras en la esperanza de vida y en los AVAC de estos pacientes. El tratamiento con acarbosa representa un excelente valor monetario según los estándares internacionales generalmente aceptados, con una RCEI de 2.199 €/AVAC ganados en comparación con placebo en España<sup>33</sup>.

### Agradecimientos

Agradecemos los comentarios de José Manuel Rodríguez y de Elena Guardiola.

### Bibliografía

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
2. Jönsson B. Revealing the cost of type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002;45:5S-12S.
3. Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes en España. El estudio CODE-2. *Gac Sanit*. 2002;16:511-20.
4. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycaemic control over 3 years (UK Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care*. 1999;22:960-4.
5. The UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
6. Steffes M, Cleary P, Goldstein D, Little R, Wiedmeyer HM, Rohlfing C, et al. Hemoglobin A<sub>1c</sub> measurements over nearly two decades: sustaining comparable values throughout the Diabetes Control and Complications trial and the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Clin Chem*. 2005;51:753-8.
7. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004;25:10-6.
8. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. The CORE Diabetes Model: projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin*. 2004;20 Suppl 1:5-26.
9. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin*. 2004;20 Suppl 1:27-40.
10. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, Holman RR, UKPDS study group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci*. 2001;101:671-9.

11. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
12. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose treatment and risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290:486-94.
13. Orden Ministerial de 23 de octubre de 2003, por la que se determinan los nuevos conjuntos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia. *BOE*. 2003;256:38168-205.
14. Bastida J, Aguilar S, Álvarez M, González D. The economic burden of stroke in Spain. *Value in Health*. 2003;6:614.
15. Darbà J, Izquierdo I, Pontes C, Navas C, Rovira J. Economic evaluation of triflusal and aspirin in the treatment of acute myocardial infarction. *Pharmacoeconomics*. 2002;20:195-201.
16. Base de datos de costes sanitarios, Versión 1.5. Barcelona; Soikos S.L.; 2005.
17. Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III. Análisis coste-efectividad de diferentes estrategias para el cribado y tratamiento de la retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2004.
18. Levy E, Gabriel S, Dinet J. The comparative medical costs of atherothrombotic disease in European countries. *Pharmacoeconomics*. 2003;21:651-9.
19. Sistema Nacional de Salud, año 1997. Explotación de Bases del Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios (CMBD). Madrid: Ministerio de Sanidad; 1999.
20. Arós F, Loma-Orsorio A, Alonso A, Alonso JJ, Cabadés A, Coma-Canella I, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:919-56.
21. Mullins CD, Sikirica M, Seneviratne V, Ahn J, Akhras KS. Comparisons of hypertension-related costs from multinational clinical studies. *Pharmacoeconomics*. 2004;22:1001-14.
22. Real Decreto 1247/2002 de 3 de diciembre, por el que se regula la gestión del fondo de cohesión sanitaria. *BOE*. 2002; 290:42299-330.
23. Lamas J, Alonso M, Saavedra J, García-Trío G, Rionda M, Ameijeiras M. Costes de la diálisis crónica en un hospital público: mitos y realidades. *Nefrología*. 2001;21:283-94.
24. Palmer AJ, Annemans L, Roze S, Lamotte M, Rodby RA, De Álvaro F. Coste-efectividad de irbesartan en pacientes hipertensos con nefropatía diabética tipo II: una perspectiva española. *Nefrología*. 2004;24:231-8.
25. Rubio-Terrés C, Rodríguez J, Bolinder B, De Pablos P. Economic analysis of insulin glargine compared with NPH in the treatment of patients with type 1 diabetes in Spain. *Diabetologia*. 2004;47 Suppl 1:345A.
26. Resolución de 26 de diciembre de 2001, de la Dirección General del Instituto Nacional de Salud, sobre la revisión de precios a aplicar por los centros sanitarios a las asistencias prestadas en los supuestos cuyo importe ha de reclamarse a los terceros obligados al pago o a los usuarios sin derecho a la asistencia de la Seguridad Social. *BOE*. 2002;5:637-9.
27. Curtis JR, To T, Muirhead S, Cummings E, Daneman D. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in Ontario children. *Diabetes Care*. 2002;25:1591-6.
28. Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care*. 2004;27:2616-21.
29. Castells X, Alonso J, Castilla M, Ribó C, Cots F, Antó JM. Outcomes and costs of outpatient and inpatient cataract surgery: a randomised clinical trial. *J Clin Epidemiol*. 2001;54: 23-9.
30. Calle-Pascual AL, Redondo MJ, Ballesteros M, Martínez-Salinas MA, Díaz JA, De Matías P, et al. Nontraumatic lower extremity amputations in diabetic and non-diabetic subjects in Madrid, Spain. *Diabetes Metab*. 1997;23:519-23.
31. World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment: WHO global report. Ginebra: World Health Organization; 2005. p. 172.
32. Hutubessy R, Chisholm D, Tan-Torres Edejar T, WHO-CHOICE. Generalized cost-effectiveness analysis for national-level priority-setting in the health sector. Cost effectiveness and resource allocation 2003, 1:8. Disponible en: <http://www.resource-allocation.com/content/1/1/8>
33. Klonoff DC, Schwartz DM. An economic analysis of interventions for diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:390-404.